

10/538868

01/11/2004 U U U I U U

MODULARIO
LCA-101



Mod. C.E. - 1-4-7

Rec'd PCT/PTO 21 SEP 2005

Rec'd PCT/PTO 8 - JAN 2006

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 11 JUN 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: INV. IND.

N. RM2003A000178 DEL 17.04.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

02 APR. 2004

Roma, il

IL DIRIGENTE
Dr. A. CAPONE

IL FUNZIONARIO

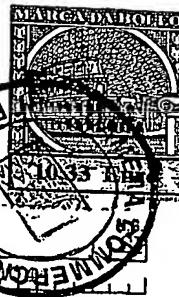
Angel Ley

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Residenza ROMA

codice 0088551000

2) Denominazione
Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via n. città cap (prov)

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via Le Shakespeare, 47 n. 0047 città Roma cap 00144 (prov) RM

D. TITOLO

"Uso della L-carnitina per il trattamento di patologie cardiovascolari"

classe preposta (saz/cl/scd) gruppo/sottogruppo

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

1) KOVERECH Aleardo 3)
2) 4)

SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO

cognome nome

F. PRIORITÀ

1) nazione o organizzazione NESSUNA tipo di priorità numero di domanda data di deposito allegato S/R SCIOGLIMENTO RISERVE
Data N° Protocollo
2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI
NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. Doc. 1) 2 PROV. n. pag 21 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 0 PROV. n. tav disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 0 RIS. lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) 0 RIS. designazione inventore
Doc. 5) 0 RIS. documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 0 RIS. autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 0 RIS. denominativo completo del richiedente
8) attestato di versamento, totale lire 291,80 (Duecentonovantuno/80)

10.33 Euro

SCIOGLIMENTO RISERVE
Data N° Protocollo

confronta singole priorità

COMPILATO IL 17/10/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

Domenico Campanelli

obbligatorio

CONTINUA S/NO NO

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO I. A. A. DI

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA RM 2003 A 000178

Reg.A

codice 58

L'anno 2003 17 Aprile

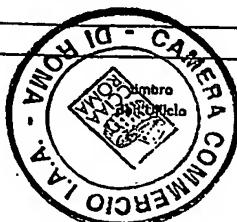
il giorno 17 diciassette

del mese di Aprile

Il(I) richiedente(s) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE
L'ufficiale rogante
Silvia Allieri

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

PROSPETTO A

NUMERO DOMANDA

RM 2003 A 000178 REGA

NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO 17/04/2003

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Residenza Via Shakespeare, 47 - 00144 Roma

D. TITOLO

"L'uso della L-carnitina per il trattamento di patologie cardiovascolari"

Classe proposta (sez./cl./scl.)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Viene descritto l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via parenterale, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via enterale.

M. DISEGNO



La presente invenzione riguarda l'uso della L-carnitina come medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via parenterale, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via enterale.

L'infarto acuto del miocardio (IAM) provoca alterazioni morofunzionali che, spesso, inducono una progressiva dilatazione ventricolare sinistra (fenomeno del "rimodellamento ventricolare").

La dilatazione ventricolare post-IAM può essere considerata un meccanismo di compenso globale finalizzato al mantenimento di una adeguata portata cardiaca in presenza di una riduzione della frazione di eiezione.

L'entità della dilatazione ventricolare rappresenta il più importante indicatore prognostico nei pazienti con IAM.

I pazienti con volumi ventricolari relativamente più grandi sono a maggior rischio di eventi cardiaci futuri (Circulation 1987; 76:44-51).

La limitazione del fenomeno del rimodellamento ventricolare nel post-infarto riveste quindi notevole importanza da un punto di vista clinico-prognostico (Circulation 1994; 89:68-75). La

limitazione di tale fenomeno può essere ottenuta attraverso due meccanismi: (a) limitando l'estensione dell'area infartuata (che rappresenta il maggiore determinante della dilatazione futura) mediante riparazione miocardica precoce (Circulation 1989; 5 79:441-444) e/o (b) riducendo lo stress parietale e conseguentemente la progressiva dilatazione della zona di miocardio non coinvolta nel processo infartuale mediante la somministrazione di ACE inibitori.

Quando l'ostruzione trombotica evolve rapidamente verso 10 l'occlusione vascolare completa e permanente, l'assenza di perfusione che ne consegue determina, in poche ore, la necrosi cellulare miocardica e quindi l'infarto. La prognosi immediata e a distanza dipenderà da una serie di fattori di cui la taglia finale 15 dell'area necrotica e le complicanze precoci e tardive che da essa conseguono, sono le più importanti. Ovvio quindi che il fine primario della moderna terapia dell'infarto acuto sia rivolto a ridurre le dimensioni dell'area infartuale. Lo scopo viene ottenuto con le metodiche di riparazione, siano esse farmacologiche (trombolitici), meccaniche (PTCA) quali angioplastica, o 20 chirurgiche (by-pass). Generalmente, quanto più precoce ed efficace sarà la riparazione, tanto minore sarà l'area necrotica. Quest'ultima è anche influenzata, seppur in misura minore, da altri fattori, primo fra tutti il consumo di ossigeno miocardico che 25 è condizionato dalla frequenza cardiaca, dalla contrattilità miocardica e dalla tensione parietale. Saranno quindi

fondamentali tutte quelle misure, farmacologiche e non, che riducono il lavoro cardiaco, pur mantenendo una portata circolatoria adeguata.

5 Di tutti i soggetti che vengono a morte per infarto, più della metà
decide nelle prime ore.

Farmaci utili per il trattamento dell'infarto acuto del miocardio
sono già noti.

10 I beta-bloccanti sono farmaci dotati di proprietà antiaritmiche e
sono significativamente più attivi se usati nelle fasi precoci
dell'insorgenza dell'infarto.

I nitroderivati sono farmaci somministrati usualmente per
infusione venosa, utili per migliorare la perfusione miocardica
attraverso la vasodilatazione dei vasi epicardici.

15 Il sodio nitroprussiato è un farmaco che esercita una doppia
azione sul distretto arteriolare e su quello venoso. Questo
composto produce vasodilatazione coronarica e renale,
migliorando quindi la perfusione miocardica e la diuresi.

La L-carnitina è un composto noto il cui procedimento di
preparazione è descritto in US 4,254,053.

20 L'uso della L-carnitina per il trattamento di patologie cardiache è
già noto.

In Drugs Exp Clin Res 1992;18(8):355-65 viene descritto l'uso
della L-carnitina nel paziente infartuato, in cui il trattamento con

L-carnitina per via orale iniziò dopo che i pazienti erano stati dimessi dall'ospedale. In questo lavoro non viene descritto o suggerito che la L-carnitina è utile nel prevenire le morti in corso di infarto acuto del miocardio.

5 In Eur Heart J 1989 Jun;10(6):502-8 viene descritto l'uso della L-carnitina nel paziente infartuato, in cui vengono valutati gli effetti anti-aritmici e metabolici della L-carnitina. In questo lavoro viene riportato che nel gruppo trattato con L-carnitina e nel gruppo del placebo ci furono 2 morti per ciascuno, rispettivamente.

10 In J Am Coll Cardiol 1995 Aug;26(2):380-7 viene descritto l'uso prolungato della L-carnitina nel paziente infartuato, ed il suo effetto sul volume ventricolare sinistro a 3, 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento. In questo lavoro la L-carnitina venne somministrata entro le 24 ore dall'infarto e la valutazione della 15 mortalità mostrò che 11 pazienti del gruppo dei trattati e 14 nel gruppo di controllo morirono durante tutto il periodo di ospedalizzazione. È evidente la non significatività nel numero di morti rilevate nell'ambito dei 2 gruppi trattati.

20 In Am Heart J 2000 Feb;139(2 Pt 3):S115-9, che è una recensione sugli effetti metabolici della L-carnitina in campo cardiologico, viene riportato che la L-carnitina è efficace perché ha effetti metabolici sul metabolismo lipidico e glucidico.

In Lancet 1982 Jun 19;1(8286):1419-20 viene riportato che analisi di campioni di tessuto cardiaco di pazienti morti con infarto, in

parallelo con campioni di tessuto cardiaco di persone decedute per cause differenti dall'infarto, mostrano che nelle zone cardiache non interessate dall'infarto (dei pazienti cardiopatici) il livello di carnitina libera era uguale a quella dei controlli, mentre il livello di carnitina libera nella zona del tessuto cardiaco infartuato era inferiore rispetto al controllo.

In Postgrad Med J 1996 Jan;72(843):45-50 viene descritto l'uso della L-carnitina in pazienti che manifestavano i sintomi dell'infarto, nelle 24 ore precedenti l'inizio del trattamento. In questo lavoro la L-carnitina venne somministrata ad una dose di 2 g/giorno, ed il numero di morti a 28 giorni dall'inizio del trattamento fu di 6 nell'ambito del gruppo di controllo e 4 nel gruppo dei trattati. È evidente la non significatività nel numero di morti rilevate nell'ambito dei 2 gruppi testati.

In Am J Cardiovasc Pathol 1990;3(2):131-42 viene descritto l'uso della L-carnitina in un modello sperimentale di ischemia cardiaca in animali da esperimento (cani) in cui la L-carnitina mostrò essere attiva nel migliorare il metabolismo lipidico cardiaco in questi animali.

In questo lavoro non viene descritto o suggerito che la L-carnitina è utile nel prevenire le morti in corso di infarto acuto del miocardio.

Esistono numerose altre pubblicazioni relative all'uso della L-carnitina in campo cardiologico né queste, né le pubblicazioni

sopra citate descrivono o suggeriscono l'uso della L-carnitina come medicamento utile per ridurre il numero di morti causate dall'infarto acuto del miocardio, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio.

L'unico documento di tecnica nota reperito, che descrive l'uso della L-carnitina nelle prime ore dall'infarto acuto del miocardio è Drugs Exptl. Clin. Res. X(4) 219-223 (1984). In questa pubblicazione viene descritto l'uso della L-carnitina ad una dose di 40 mg/Kg/giorno (2,8 g/giorno) ed il numero di morti nell'ambito del gruppo di controllo fu di uno, e nessuno nel gruppo dei trattati. Inoltre, in questo lavoro il gruppo del trattato venne diviso in due sottogruppi in cui uno venne trattato con L-carnitina entro 4 ore dall'inizio dei segni dell'infarto, e l'altro venne trattato dopo 4 ore dall'inizio dei segni dell'infarto. Gli autori nella discussione dei risultati dichiarano che non riscontrarono nessuna significatività tra i pazienti trattati entro le 4 ore dall'inizio dei sintomi dell'infarto rispetto ai pazienti trattati dopo 4 ore dall'inizio degli stessi sintomi.

In una ulteriore pubblicazione dal titolo "Clinical aspects of human carnitine deficiency" della "Pergamon Press 1986" viene descritto uno studio clinico in "cieco" in cui vennero arruolati 351 pazienti con infarto acuto del miocardio i cui sintomi dell'infarto erano iniziati entro le 8 ore dall'inizio del trattamento con L-carnitina. In questo studio clinico i pazienti ricevettero 3 grammi

di L-carnitina, ogni otto ore (9 grammi al giorno) per via endovenosa il trattamento con L-carnitina venne proseguito per 48 ore (il gruppo di controllo ricevette soluzione fisiologica). L'analisi della mortalità rilevata a 7 giorni dall'inizio del trattamento non mostrò nessuna differenza significativa tra il gruppo di controllo rispetto al gruppo trattato con L-carnitina.

Questa è una ulteriore conferma che la tecnica nota non solo non insegna o suggerisce l'uso della L-carnitina nelle fasi precoci dell'insorgenza dell'infarto per diminuire il numero di morti, ma pone il pregiudizio tecnico che la L-carnitina ha lo stesso effetto se usata entro le prime ore dall'infarto o successivamente.

In campo medico è molto importante utilizzare i farmaci nel momento più opportuno per meglio curare una data patologia, come ad esempio per l'infarto acuto del miocardio. I citati betablockanti mostrano essere significativamente più attivi se usati nelle fasi precoci dell'insorgenza dell'infarto stesso.

A tutt'oggi un determinato numero di pazienti con infarto acuto del miocardio continua a morire nella prima settimana di ricovero, e successivamente, anche se vengono trattati con tutti i mezzi farmacologici/tecnicici idonei e disponibili. Inoltre, la L-carnitina da sola con gli schemi terapeutici finora adottati e descritti nelle pubblicazioni sopra citate, oppure in combinazione con detti mezzi farmacologici/tecnicici idonei e disponibili, pur migliorando le condizioni generali del paziente trattato non riesce a diminuire il



numero dei morti rispetto ai pazienti trattati con i normali farmaci usati.

È pertanto molto sentita l'esigenza di avere a disposizione farmaci nuovi o già noti, utili per far diminuire il numero di morti a causa dell'infarto acuto del miocardio, in cui detti farmaci siano utilizzati da soli o in combinazione con i normali farmaci noti che da soli non sarebbero stati capaci di salvare dalla morte quella parte di pazienti che ugualmente muoiono entro la prima settimana, o successivamente, dall'insorgenza dell'infarto.

È stato ora sorprendentemente, ed inaspettatamente, trovato che la L-carnitina o un suo sale farmaceuticamente accettabile è capace di ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio, e di migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui detta L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

Per sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina si intende qualsiasi sale di questa con un acido che non dia effetti tossici o collaterali

Questi acidi sono ben noti ai farmacologi ed agli esperti in farmacia, esempi non limitativi di questi sali sono: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato acido, citrato acido,

magnesio citrato, fosfato, fosfato acido, fumarato, e fumarato acido, magnesio fumarato, lattato, maleato e maleato acido, ossalato, ossalato acido, pamoato, pamoato acido, solfato, solfato acido, glucosio fosfato, tartrato, e tartrato acido, glicerofosfato, mucato, magnesio tartrato, 2-amino etansolfonato, magnesio 2-amino etansolfonato, metansolfonato, colina tartrato, tricloroacetato, e trifluoroacetato.

Per sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina si intende inoltre un sale approvato dalla FDA e riportato nella pubblicazione Int. J of Pharm. 33 (1986), 201-217 incorporata alla presente come riferimento.

È pertanto oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di

morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con uno o più farmaci noti, e/o con tecniche meccaniche e/o chirurgiche note, che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-

5

carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

10

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con uno o più farmaci noti, e/o con tecniche meccaniche e/o chirurgiche note, che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 15 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

15

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con uno o più farmaci noti, e/o con tecniche meccaniche e/o chirurgiche note, che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la 20 25

prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

Un esempio non limitativo di detti farmaci noti utilizzati in terapia intensiva che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto sono: beta bloccanti, calcio antagonisti, aspirina, "angiotensin converting enzyme inhibitor", ed ACE inibitori, in cui detto ACE inibitore è scelto nel gruppo comprendente: alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, tosinopril, imidapril, indolapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, pentopril, pivalopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril o zofenopril.

Preferiti calcio antagonisti sono diltiazem, nifedipina, verapamil, nicardipina e nimodipina.

Preferite tecniche meccaniche e/o chirurgiche sono l'angioplastica ed il by-pass.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1

Venne effettuato uno studio clinico con lo scopo di valutare l'effetto della somministrazione di L-Carnitina sulla incidenza nel breve, medio e lungo periodo, sulla mortalità ed insufficienza



cardiaca in pazienti con infarto acuto del miocardio. Il disegno dello studio fu multicentrico, randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo, a gruppi paralleli.

Vennero arruolati 2.296 pazienti di sesso maschile e femminile, di età inferiore a 80 anni. Il composto in studio, la L-Carnitina, venne somministrata ad una dose di 9 g/die e.v. per i primi 5 giorni e di 4 g/die p.o. dal 6° al 180° giorno.

Vennero effettuate terapie concomitanti secondo la procedura prevista dalla locale pratica clinica.

I parametri di efficacia previsti furono la riduzione della mortalità e l'insufficienza cardiaca.

Criteri di inclusione

- Dolore toracico tipico di durata > 30 minuti che non è risolto dalla somministrazione di nitrati per os o e.v.;
- ECG con sopraslivellamento di ST $\geq 0,2$ mV in D, e a VL e/o in almeno due derivazioni precordiali contigue;
- Intervallo di tempo trascorso dall'inizio dei sintomi alla randomizzazione nello studio < 12 ore;
- Età < 80 anni;
- Consenso informato scritto.

Criteri di esclusione

- Gravidanza o allattamento;
- Valvulopatie emodinamicamente significative;
- Cardiomiopatie ipertrofiche o dilatative;
- Cardiopatie congenite;

- Epatopatie e nefropatie clinicamente severe;
- Alcolismo;
- Altre malattie che comportino una scarsa aspettativa di vita;
- Condizioni che rendono probabili una scarsa compliance al trattamento e/o alle visite periodiche;
- Inclusione in un altro trial.

I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 1

Tabella 1

	NUMERO DI MORTI A:						
	3 giorni	5 giorni	7 giorni	1 mese	2 mesi	6 mesi	12 mesi
Placebo	34	43	45	58	65	74	75
L-carnitina	23	27	31	45	53	64	67
RR	0,68	0,63	0,69	0,78	0,81	0,86	0,89
P	0,1357	0,0498	0,097	0,1766	0,238	0,3546	0,4555

RR= Rischio Relativo.

Questi risultati mostrano che il composto secondo l'invenzione, con il particolare schema di trattamento adottato in questo studio clinico, ha ridotto in modo statisticamente significativo il numero delle morti a 5 giorni di trattamento ($P<0,05$) ed in modo significativo negli altri periodi di osservazione.

Le dosi di L-carnitina usate in accordo con la presente invenzione e lo schema di trattamento possono subire delle variazioni, su consiglio dal medico curante sulla base della sua esperienza e delle condizioni generali del paziente, anche grazie alla mancanza di tossicità del composto secondo l'invenzione.

Le formulazioni per somministrazione endovenosa, in accordo con la presente invenzione comprendono soluzioni o sospensioni in idonei veicoli quali ad esempio soluzione fisiologica, acqua distillata, soluzione glucosata, od altri.

5 Le formulazioni per somministrazione orale, in accordo con la presente invenzione comprendono compresse, capsule, polveri, granulati, sciroppi, elisir, soluzioni o sospensioni.

Il composto secondo l'invenzione può essere somministrato in dose singola oppure in dosi multiple.

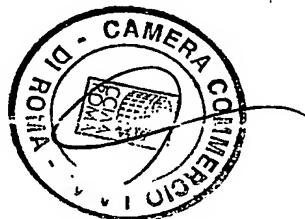
10 Quando il composto secondo l'invenzione (in dose singola o dosi divise) è somministrato in combinazione con uno o più dei citati farmaci noti utilizzati in terapia intensiva che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto, detta combinazione può essere somministrata come 15 composizione farmaceutica singola che combina i principi attivi in un idoneo veicolo farmaceuticamente accettabile, oppure detti principi attivi possono essere somministrati separatamente, in modo simultaneo, oppure in modo sequenziale, per vie di somministrazioni uguali o differenti.

20 Quando il composto in accordo con la presente invenzione viene somministrato in combinazione con altri farmaci, la somministrazione può essere effettuata in ogni idonea combinazione di forme di dosaggio, ad esempio, in forma orale L-carnitina / orale farmaco associato; oppure iniettabile L-carnitina / orale farmaco associato; oppure orale L-carnitina / iniettabile farmaco associato.

La presente invenzione riguarda anche un kit che combina i principi attivi, in modo separato, in una singola confezione.

Questo kit è particolarmente utile quando i componenti devono essere somministrati per vie differenti e/o a tempi differenti.


SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA



RIVENDICAZIONI

1. Uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.
2. Uso della L-carnitina o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, in combinazione con uno o più farmaci noti, e/o con tecniche meccaniche e/o chirurgiche note, che da soli non riuscirebbero a diminuire il numero di morti nei pazienti colpiti da infarto, per la preparazione di un medicamento utile per ridurre il numero di morti causati dall'infarto acuto del miocardio e per migliorare la prognosi nel breve e lungo periodo nei pazienti trattati, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio, ad una dose iniziale di 9 grammi al giorno per 5 giorni, e successivamente il trattamento viene continuato ad una dose di 4 grammi al giorno per via orale.

3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del miocardio.
4. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la L-carnitina viene somministrata per via endovenosa, entro le prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'infarto acuto del mioçardio.
5. Uso secondo la rivendicazione 1-4 in cui il sale farmaceuticamente accettabile della L-carnitina viene scelto nel gruppo consistente di: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato acido, citrato acido, magnesio citrato, fosfato, fosfato acido, fumarato, e fumarato acido, magnesio fumarato, lattato, maleato e maleato acido, ossalato, ossalato acido, pamoato, pamoato acido, solfato, solfato acido, glucosio fosfato, tartrato, e tartrato acido, glicerofosfato, mucato, magnesio tartrato, 2-amino etansolfonato, magnesio 2-amino etansolfonato, metansolfonato, colina tartrato, tricloroacetato, e trifluoroacetato.
6. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui il farmaco che da solo non riuscirebbe a diminuire le morti nei pazienti colpiti da infarto è scelto nel gruppo consistente di: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, aspirina, "angiotensin converting enzyme inhibitor", o ACE inibitori.
7. Uso secondo la rivendicazione 6, in cui l'ACE inibitore è scelto nel gruppo consistente di: alacepril, benazepril, benazeprilat,

captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, indolapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, pentopril, pivalopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril o zofenopril.

- 5 8. Uso secondo la rivendicazione 6, in cui calcio-antagonista è scelto nel gruppo consistente di: diltiazem, nifedipina, verapamil, nicardipina o nimodipina.
- 10 9. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui la tecnica meccanica è l'angioplastica e quella chirurgica è il by-pass.
- 15 10. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la L-carnitina per la somministrazione per via orale è in forma di compresse, capsule, polveri, granulati, sciroppo, elisir, sospensioni o soluzioni.
- 11 11. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la L-carnitina per la somministrazione per via endovenosa è in forma di sospensioni o soluzioni in idonei veicoli.
- 20 12. Uso secondo la rivendicazione 11, in cui il veicolo è scelto nel gruppo comprendente acqua distillata, soluzione fisiologica o soluzione glucosata.
13. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui la combinazione può essere somministrata in una singola composizione farmaceutica che combina i principi attivi in un idoneo veicolo farmaceuticamente accettabile.

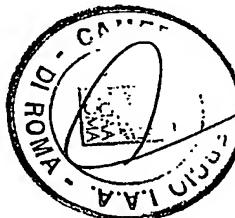
14. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui i principi attivi presenti nella combinazione possono essere somministrati separatamente in modo parallelo o sequenziale.

5 15. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui i principi attivi presenti nella combinazione possono essere somministrati in qualsiasi forma idonea di dosaggio o loro combinazioni.

10 16. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui la combinazione è in forma di kit che combina i principi attivi, in modo separato, in una singola confezione.

17. Uso secondo la rivendicazione 16, in cui i componenti kit vengono somministrati per vie differenti e/o a tempi differenti.

Scalfarelli
SIGMA-TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.